

## Flüssige Zubereitung enthaltend Tobramycin

### Technisches Gebiet der Erfindung

- 5 Die Erfindung betrifft flüssige Zubereitungen, die das Antibiotikum Tobramycin enthalten und die  
als pharmazeutische Zubereitungen durch Injektion oder als Aerosol pulmonal oder nasal ver-  
abreicht werden können. Sie betrifft ferner pharmazeutische Kits aus zwei Komponenten, aus  
denen flüssige Zubereitungen zur Verabreichung von Tobramycin hergestellt werden können.  
10 Des weiteren betrifft sie die Verwendung der Zubereitungen in pharmazeutischen Produkten,  
die mit Hilfe eines Verneblers pulmonal oder nasal appliziert und zur Behandlung der Cysti-  
schen Fibrose oder anderer Infektionskrankheiten der Atemwege eingesetzt werden können.

### Hintergrund der Erfindung

Tobramycin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum mit der chemischen Bezeichnung O-3-Amino-3-  
desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl(1 $\rightarrow$ 4)-O-[2,6-diamino-2,3,6-trideoxy- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosyl-  
15 (1 $\rightarrow$ 6)]-2-deoxystreptamin, das sowohl systemisch als auch lokal zur Behandlung schwerer  
Infektionen eingesetzt wird. Die systemische Behandlung geschieht durch Injektion oder Infusi-  
on; angezeigt ist sie bei schweren Infektionen mit einer Reihe von Tobramycin-empfindlichen  
gramnegativen Bakterien, insbesondere bei Septikämie, Infektionen der unteren Atemwege,  
20 des Urogenitalsystems, intraabdominellen Infektionen, Haut-, Weichteil- u. Knocheninfektionen,  
Osteomyelitis, eitriger Arthritis, bakterieller Endocarditis, gramnegativer Meningitis, sowie bei  
Infektionen bei immunsupprimierten Patienten.

Bei schweren Infektionen der Atemwege kann Tobramycin inhalativ verabreicht werden. So  
steht in Deutschland beispielsweise als Fertigarzneimittel TOBI (Fa. Chiron) zur Verfügung, das  
Tobramycin in Form einer antioxidantienfreien wässrigen Lösung enthält, die als Aerosol inha-  
liert werden kann. In dieser Form ist der Wirkstoff zur Behandlung von Infektionen der unteren  
25 Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten mit Mukoviszidose bzw. Cystischer  
Fibrose geeignet. Weitere Anwendungsgebiete, die sich in der klinischen Prüfung befinden, sind  
u. a. die Therapie bakterieller Infektionen bei Bronchiektasie und bei Beatmungspatienten sowie  
bei Tuberkulose.

Mukoviszidose (bzw. Cystische Fibrose) ist eine der häufigsten angeborenen Stoffwechselkrankheiten. Sie ist ein autosomal-rezessiv vererbtes Multiorgansyndrom, hervorgerufen durch einen Mangel an CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator), einem Regulatorprotein des Chlorid-Transports durch die Zellmembran, mit konsekutiver Erhöhung der Viskosität von Körpersekreten. Lokalisiert ist der Enzymdefekt auf Chromosom 7. Der Gendefekt betrifft insbesondere die exokrinen Drüsen mit der Folge, dass in vielen Organen ein zähflüssiger Schleim gebildet wird, der die Lunge, die Bauchspeicheldrüse und die Gallenwege sozusagen verstopft. Etwa 90 Prozent der Probleme betreffen das Atmungsorgan. Eine chronische Lungenentzündung entsteht häufig, wenn der zähe Schleim den Abtransport von Bakterien behindert. Vor allem *Pseudomonas aeruginosa* tendieren zur Besiedelung der Lunge von Patienten mit Mukoviszidose. Dabei kommt es zu einer Art Teufelskreis: Mit dem Wachstum und der Vermehrung der Bakterien steigt die Sekretion von Schleim und damit die Infektion und Entzündung der Atemwege, und umso schwieriger wird es, die Luftwege mit Sauerstoff zu versorgen. Bei vielen Mukoviszidosepatienten führt die chronische Entzündung der Lunge zu einer schrittweisen Zerstörung des Lungengewebes und zu schweren Atemstörungen, an denen schließlich über 90 % der Patienten sterben.

### **Stand der Technik**

Für die pulmonalen Behandlung von Mukoviszidosepatienten mit dem Wirkstoff Tobramycin wird heute vor allem das Fertigarzneimittel TOBI eingesetzt. Im Gegensatz zu injektablen Zubereitungen von Tobramycin enthält TOBI keine stabilisierenden Zusätze von Antioxidantien, die bei der Inhalation Hustenanfälle bzw. Asthma auslösen können.

TOBI wird mit Hilfe eines Verneblers aerosolisiert und eingeatmet. Je nach Bauprinzip und Gerätetyp des Verneblers werden dabei sehr unterschiedliche Ergebnisse erreicht. So hängt die Effizienz der pulmonalen Verabreichung besonders stark von der erzeugten Teilchengröße des Aerosols ab, die je nach Gerät sehr verschieden sein kann. Für die Therapie mit TOBI wird vom Pharmahersteller Chiron der Düsenvernebler PARI LC PLUS™ in Kombination mit dem Kompressor Pari Master™ (beides Firma PARI) als besonders geeignet empfohlen.

In der Literatur werden weitere Zubereitungen von Tobramycin für die Inhalation beschrieben. US 5,508,269 beschreibt eine Formulierung mit etwa 200 bis 400 mg Tobramycin in einem Volumen von etwa 5 ml. Als isotonisierender Hilfsstoff ist Kochsalz in einem Gehalt von etwa 0,225 % enthalten, und der pH-Wert der Zubereitung ist auf einen Wert von etwa 5,5 bis 6,5 eingestellt. Zur Anwendung soll die Zubereitung mit einem Düsen- oder Ultraschallvernebler zu einem Aerosol mit einer Teilchengröße von 1 bis 5  $\mu\text{m}$  vernebelt werden.

US 6,083,922 beschreibt recht ähnliche Zubereitungen des Wirkstoffs Tobramycin, die allerdings zur Behandlung von Infektionen mit *Mycobacterium tuberculosis* eingesetzt werden sollen. Etwa 80 bis 300 mg Wirkstoff sollen als Einzeldosis in einem Volumen von etwa 3 bis 5 ml gegeben werden. Der pH-Wert soll auf etwa 5,5 bis 7,0 eingestellt sein, und zur Isotonisierung wird wiederum Kochsalz eingesetzt.

Auch die in US 6,387,886 beschriebene Formulierung von Tobramycin ist ganz ähnlich zusammengesetzt. Sie enthält etwa 250 bis 350 mg Wirkstoff in 5 ml Kochsalzlösung, deren pH-Wert wiederum auf etwa 5,5 bis 6,5 eingestellt ist. Als Verwendung wird die Therapie der chronischen Bronchitis mit Tobramycin-empfindlichen Erregern vorgeschlagen.

WO 03/004005 beschreibt eine Zubereitung mit einem Tobramycin-Gehalt von 75 mg/ml und einem Kochsalzgehalt von 0,45 %. Abweichend von den zuvor zitierten Schriften wird hier allerdings ein pH-Wert zwischen 4,0 und 5,5 gefordert. Als weiteres Merkmal wird ein osmotischer Druck im Bereich von 250 bis 450 mOsmol/l angegeben. In der bevorzugten Ausführungsform hat die Zubereitung einen pH-Wert von 5,2 und einen osmotischen Druck von 280 bis 350 mOsmol/l.

Alle diese Tobramycin-Zubereitungen zeigen in der Praxis diverse Nachteile. Zum einen ist ihre Verträglichkeit nicht sonderlich zufriedenstellend. Dies dürfte vor allem durch den Wirkstoff selbst verursacht und durch den angegriffenen Zustand der Atemwege der Mukoviszidosepatienten verstärkt werden. Zum anderen benötigen Patienten zur Inhalation einer Einzeldosis des Wirkstoffs (am häufigsten ist zur Zeit die zweimal tägliche Inhalation von 300 mg Tobramycin in 5 ml Flüssigkeit) recht lange, nämlich bei den gebräuchlichen Düsenverneblern geräteabhängig etwa 15-20 Minuten. Dies kann insbesondere für schwerkranke Patienten eine deutliche Belastung darstellen. Ein weiterer Nachteil der herkömmlichen Zubereitungen ist ihr von vielen Patienten als schlecht empfundener Geschmack, der natürlich ganz überwiegend durch den Wirkstoff verursacht wird, d.h. durch diejenigen Aerosoltröpfchen, die sich im Mund- und Rachenraum niederschlagen und anschließend – mit Speichel gemischt – die Geschmacksknospen der Zunge erreichen können. Dieses Schicksal betrifft einen erheblichen Anteil aller eingeatmeten Aerosoltröpfchen.

Um zumindest dem Problem der langen Inhalationsdauer und der daraus resultierenden Belastung für die Patienten zu begegnen, schlägt die WO 02/094217 den Einsatz einer höherkonzentrierten Tobramycinlösung vor, durch die eine Einzeldosis aufgrund des geringeren Volumens schneller inhaliert werden kann. Das Applikationsvolumen soll auf maximal 4, besser noch auf nicht mehr als 3,5 ml reduziert werden. Dafür soll die Konzentration des Wirkstoffs auf

bis zu etwa 200 mg/ml heraufgesetzt werden, so dass eine Inhalationszeit von weniger als 10 Minuten erreicht wird. Besonders bevorzugt ist eine Wirkstoffkonzentration von 90 bis 120 mg/ml und eine Inhalationszeit von weniger als etwa 6 Minuten. Letztere soll allerdings auch dadurch erreicht werden, dass statt der konventionellen Vernebler modernere Geräte mit besonderer hoher Aerosolausbringung eingesetzt werden. Empfohlen werden z. B. stärkere Kompressoren, die an herkömmliche Düsenvernebler angeschlossen werden können, oder piezoelektrische Vernebler, die aufgrund ihres Funktionsprinzips eine höhere Leistung besitzen. Allerdings beschreibt das Dokument in der insgesamt sehr ausführlichen Diskussion der Ausführungsbeispiele lediglich eine einzige Zubereitung, die einen höheren Wirkstoffgehalt als 60 mg/ml aufweist, nämlich eine Zubereitung mit 420 mg Tobramycin in 3,5 ml, entsprechend einer Wirkstoffkonzentration von 120 mg/ml. Diese Zubereitung enthält gleichzeitig einen nicht näher bezeichneten Hilfsstoff zur Einstellung des pH-Wertes auf  $6,0 \pm 0,5$  sowie 0,225 % Kochsalz. Es zeigte sich allerdings, dass diese Zubereitung mit den gewählten Mitteln, die für eine kurze Inhalationszeit optimiert waren, nicht effizient appliziert werden konnte. In einer Klinikstudie war die Menge des im Plasma und im Speichel wiedergefundenen Wirkstoffs nicht größer als nach der Inhalation von 300 mg Tobramycin in Form des Handelspräparats TOBI. So konnte zwar die Inhalationszeit gegenüber TOBI (300 mg) von 18,1 auf 9,7 Minuten verkürzt werden, doch dies nur zu Lasten der Bioverfügbarkeit.

Ein Nachteil der bisher bekannten Zubereitungen von Tobramycin zur Inhalation ist die nicht optimale Verträglichkeit im Respirationstrakt. Gegenüber der Applikation einer vernebelten Placebolsung werden nach der Inhalation von TOBI oder bekannten experimentellen Tobramycin-Zubereitungen gehäuft Reaktion wie Husten und Irritationen der Atemwege beobachtet. Dabei wurde bisher nicht vollständig geklärt, ob es sich um einen reinen Wirkstoffeffekt handelt, der kaum beeinflusst werden kann, oder ob auch die Kombination mit bestimmten, gängigen Hilfsstoffen zu den Unverträglichkeiten beiträgt bzw. einen Beitrag zu ihrer Verringerung leisten kann.

### Beschreibung der Erfindung

Es besteht demnach ein Bedarf an Zubereitungen von Tobramycin für die effiziente, patientengerechte, effektive und verträgliche Inhalation. Insbesondere besteht ein Bedarf an Zubereitungen dieses Wirkstoffs, die rasch und effizient mit leistungsfähigen Inhalatoren verabreicht werden können und dabei dennoch sehr gut verträglich sind, und welche die Nachteile der bekannten Zubereitungen nicht besitzen. Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung solcher verbesserten Zubereitungen.

Die Aufgabe wird gelöst durch die Bereitstellung von Zubereitungen gemäß Anspruch 1. Weitere Problemlösungen werden aus den übrigen Patentansprüchen und aus der nachfolgenden Beschreibung deutlich. Die Zubereitungen können die pulmonale Antibiotikatherapie von Mukoviscidose-Patienten verbessern; sie lassen sich jedoch auch als Injektionslösungen oder zur 5 lokalen Behandlung von Infektionen im Bereich der oberen Atemwege einsetzen.

Es wird eine sterile, flüssige Zubereitung in Form einer wässrigen Lösung für die Injektion oder Inhalation beansprucht, die pro ml etwa 80 bis 120 mg Tobramycin enthält, ferner einen sauren Hilfsstoff und einen Gehalt an Natriumchlorid von maximal etwa 2 mg/ml aufweist.

Als wässrige Lösung wird hierbei eine Lösung oder kolloidale Lösung verstanden, deren Lösemittel gänzlich oder überwiegend aus Wasser besteht. Steril bedeutet, dass sie hinsichtlich ihrer 10 Sterilität den Anforderungen des jeweils gültigen Europäischen Arzneibuchs (Pharm. Eur.) entspricht. Tobramycin ist die Substanz O-3-Amino-3-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl(1 $\rightarrow$ 4)-O-[2,6-diamino-2,3,6-trideoxy- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosyl(1 $\rightarrow$ 6)]-2-deoxystreptamin einschließlich ihrer Salze, Komplexe, Konjugate und Derivate. Der angegebene Gehalt von etwa 80 bis 120 mg/ml 15 bezieht sich jedoch auf die Base Tobramycin. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in der Praxis natürlich leichte Abweichungen vom Nominalgehalt auftreten, die absolut üblich und tolerabel sind. So kann z. B. bei einer Zubereitung mit einem Nominalgehalt von 80 mg/ml ein tatsächlicher Gehalt von 78,5 mg/ml durchaus innerhalb der Produktspezifikation liegen. Dementsprechend ist eine pharmazeutisch tolerable Abweichung bei einem Wirkstoffgehalt im Bereich von 20 80 bis 120 mg/ml auch im Sinne der Erfindung eingeschlossen.

Der saure Hilfsstoff ist eine physiologisch unbedenkliche Säure oder ein saures Salz, mit dem der pH-Wert der Zubereitung eingestellt wird. Natriumchlorid ist erfindungsgemäß gar nicht oder lediglich in einem Gehalt von maximal etwa 2 mg/ml enthalten, wobei sinngemäß die gleiche Toleranz gilt wie beim Wirkstoffgehalt.

25 Es wurde gefunden, dass die gemäß Anspruch 1 formulierten Zubereitungen hervorragend geeignet sind, um in gebräuchlichen Verneblern aerosolisiert zu werden. Die Aerosole lassen sich rasch und effizient inhalieren. Insbesondere in Verbindung mit den optionalen Merkmalen, die nachfolgend beschrieben sind, kann eine deutlich verbesserte, patientengerechte Therapie der pulmonalen Infektionen bei Mukoviszidose erreicht werden.

30 Um das Ziel einer bequemen, sicheren und effizienten Inhalation einer therapeutischen Dosis von Tobramycin zu erreichen, sind verschiedene Einflussparameter zu beachten, von denen einige rezepturtechnischer Art sind. Ein maßgeblicher Parameter ist der Gehalt des Wirkstoffs in der Inhalationslösung. Das Marktprodukt TOBI besitzt mit 300 mg/5 ml einen deutlich niedrige-

ren Wirkstoffgehalt als den gemäß der vorliegenden Erfindung geforderten. Aufgrund des niedrigen Gehalts ist es kaum möglich, die Inhalationslösung TOBI innerhalb einer kurzen Inhalationszeit zu applizieren. Während eine Inhalationszeit von höchstens etwa 6-8 Minuten wünschenswert erscheint, und eine Inhalationszeit von höchstens etwa 4-5 Minuten ganz besonders wünschenswert ist, um eine hohe Patienten-Compliance zu erzielen, benötigt man für die Inhalation der 5 ml TOBI Lösung in Kombination mit dem laut Gebrauchsinformation empfohlenen Vernebler mindestens etwa 15-20 Minuten. Selbst wenn man von der Geräteempfehlung abweicht und einen leistungsfähigeren Vernebler einsetzt, wird man die angestrebten Inhalationszeiten kaum erreichen, da aufgrund der niedrigen Wirkstoffkonzentration eine relativ große Menge an Flüssigkeit vernebelt werden muss.

Überraschenderweise hat sich nun aber herausgestellt, dass die Wirkstoffkonzentration nicht beliebig hoch innerhalb der Löslichkeit des Wirkstoffs gewählt werden kann, sondern dass ein Wert von etwa 120 mg/ml nicht überschritten werden sollte. So hat sich gezeigt, dass mit einem steigenden Gehalt von Tobramycin zwar die Oberflächenspannung der Lösung durchaus im gewünschten Bereich von etwa 70-76 mN/m gehalten werden kann, dass jedoch die für die Verneblung ebenso wichtige dynamische Viskosität deutlich ansteigt und die Verneblung nachteilig beeinflusst. So besitzen wässrige Tobramycinlösungen mit einem pH von 6,0 bis 6,5 eine etwa 50% höhere Viskosität (ca. 2,9 mPa·s) bei einem Wirkstoffgehalt von 180 mg/ml gegenüber einer Lösung mit 100 mg/ml (ca. 1,8 mPa·s). Vergleichbare Lösungen mit 120 mg/ml Tobramycin besitzen eine Viskosität von etwa 2,1 mPa·s und können noch fast so effizient vernebelt werden wie Lösungen mit 100 mg/ml. Die Zubereitungen der Erfindung haben unter Normalbedingungen eine Viskosität von etwa 1,4 bis 2,3 mPa·s, und vorzugsweise eine Viskosität im Bereich von etwa 1,6 bis 2,0 mPa·s. Am meisten bevorzugt ist eine Viskosität von etwa 1,8 mPa·s.

Einen besonderen Einfluss auf die lokale Verträglichkeit der Zubereitung hat die Auswahl und Menge des Isotonisierungsmittels. Das im Marktprodukt TOBI enthaltene Kochsalz wird auch in fast allen in der Literatur beschriebenen Zubereitungen eingesetzt oder empfohlen, so z. B. in der WO 03/004005, wo 0,45 % (G/V) Natriumchlorid verwendet werden, und in der WO 02/094217, wo bevorzugt 0,225 % (G/V) zum Einsatz kommen. Aufgrund von Inhalationsversuchen der Erfinder wurde jedoch entdeckt, dass ein möglichst niedriger Kochsalzgehalt zwischen etwa 0,0 und 0,2 % (G/V) verträglicher und mit den übrigen obligatorischen und fakultativen Rezepturbestandteilen bestens kompatibel ist. In einer der bevorzugten Ausführungen der Erfindung ist Kochsalz in einem niedrigeren Gehalt als 0,2 % (G/V) enthalten, insbesondere mit einem Gehalt von 0,17 % (G/V). In einer weiteren Ausführung ist kein Kochsalz enthalten, wobei natürlich die ubiquitären Natriumchloridmengen, die auch in pharmazeutischen Wasserqua-

litäten enthalten sein können, ausgenommen sind. In einer anderen Ausführung ist als Isotonisierungsmittel ein weitgehend neutrales Salz in der Zubereitung enthalten, bei dem es sich nicht um Kochsalz handelt, sondern z. B. um ein Natriumsulfat oder Natriumphosphat. In diesem Falle sind allerdings andere Salze als Natriumsalze noch mehr zu bevorzugen. So ist von bestimmten 5 Calcium- und Magnesiumsalzen bekannt, dass sie bei der Inhalation von Wirkstofflösungen einen positiven bzw. unterstützenden Einfluss haben können, möglicherweise weil sie selbst den lokalen Irritationen durch die Applikation entgegenwirken und einen bronchodilatatorischen Effekt ausüben, der zur Zeit in der klinischen Literatur postuliert wird (z. B. R. Hughes et al., Lancet. 2003; 361 (9375): 2114-7), und/oder weil sie die Haftung von Keimen an den Proteoglykanen der Schleimhäute des Respirationstrakts hemmen, so dass die mukociliäre Clearance 10 als natürlicher Abwehrmechanismus des Organismus gegen die Erreger indirekt unterstützt wird (K. W. Tsang et al., Eur. Resp. 2003, 21, 932-938). Ganz besonders bevorzugt ist Magnesiumsulfat, das eine ausgezeichnete pulmonale Verträglichkeit besitzt und bedenkenlos inhaled 15 werden kann, sowie Calciumchlorid (1-10 mMol). Falls der letztgenannte Effekt forciert werden soll, kann auch der Einsatz von Heparin oder Phytohämagglutinin erwogen werden, wobei diese Substanzen natürlich nicht den für die Mineralsalze beschriebenen Beitrag zur Osmolalität bringen können.

Alternativ zu den neutralen Mineralsalzen können als Isotonisierungsmittel auch physiologisch 20 unbedenkliche organische Hilfsstoffe eingesetzt werden. Besonders geeignet sind wasserlösliche Substanzen mit relativ geringer Molmasse, z. B. mit einer Molmasse von unter 300, oder besser noch unter 200, und mit einer entsprechend hohen osmotischen Aktivität. Beispiele für derartige Hilfsstoffe sind Zucker und Zuckerkohole, insbesondere Mannitol und Sorbitol.

Die Einsatzmenge des gewählten Isotonisierungsmittels ist jeweils so abzustimmen, dass sich 25 unter Berücksichtigung des Gehalts an Tobramycin und des sauren Hilfsstoffs sowie der ggf. weiteren, in der Zubereitung enthaltenen Hilfsstoffe eine Osmolalität von etwa 150 bis 350 mOsmol/l ergibt. Weiterhin bevorzugt ist eine Osmolalität im Bereich von etwa 200 bis 300 mOsmol/l. In einer weiteren Ausführung hat die Zubereitung eine Osmolalität von etwa 230 bis etwa 280 mOsmol/l.

Der saure Hilfsstoff in der Zubereitung dient mehreren Zwecken gleichzeitig. Zum einen wird 30 der pH-Wert auf einen physiologisch gut verträglichen Bereich eingestellt (eine wässrige Lösung von Tobramycin-Base reagiert leicht alkalisch, was für die Inhalation ungünstig ist). Im Sinne der Verträglichkeit sollte die Zubereitung dagegen auf einen pH von etwa 5,0 bis 7,0 eingestellt werden, vorzugsweise auf pH 5,5 bis 6,5. Zum anderen ist ein pH-Wert in den genannten Bereichen von 5,0 bis 7,0 bzw. von 5,5 bis 6,5 besonders vorteilhaft in Hinblick auf die phy-

sikochemischen und chemischen Eigenschaften der Zubereitung, insbesondere auf die chemische Stabilität des enthaltenen Wirkstoffs. Sollte ein Kompromiss zwischen einer besonders hohen Stabilität und einer noch akzeptablen Verträglichkeit gewünscht sein, könnte ggf. auch ein pH-Wert im saureren Bereich bis hinunter zu etwa pH 4,0 gewählt werden. Die Verwendung 5 des sauren Hilfsstoffs führt dazu, dass der Wirkstoff Tobramycin in der Zubereitung zumindest teilweise als Salz vorliegt.

Besonders geeignete Hilfsstoffe zur Absenkung des pH-Werts sind starke Mineralsäuren, insbesondere Schwefelsäure und Salzsäure. Des Weiteren kommen auch mittelstarke anorganische oder organische Säuren sowie saure Salze in Frage, z. B. Phosphorsäure, Citronensäure, 10 Weinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Lysin, Methionin, saure Hydrogenphosphate mit Natrium oder Kalium, Milchsäure usw. Am meisten bevorzugt sind jedoch Schwefelsäure und Salzsäure.

Optional kann die Zubereitung eine oberflächenaktive Substanz als Hilfsstoff enthalten. In flüssigen pharmazeutischen Zubereitungen werden Tenside (Surfactants) eingesetzt, um disperse 15 feste oder flüssige Teilchen zu stabilisieren, oder um einen – meist eher schwerlöslichen – Wirkstoff kolloidal zu solubilisieren, z. B. in Form von Micellen, oder als sog. Mikroemulsion. Tenside können sinnvoll sein, um eine bestimmte Oberflächenspannung einzustellen, die für eine optimale und reproduzierbare Verneblung von großer Bedeutung ist.

In einer bevorzugten Ausführung besitzt die erfindungsgemäße Zubereitung unter Normalbedingungen, d. h. bei Raumtemperatur und unter normalem Druck eine Oberflächenspannung 20 von etwa 70 bis 76 mN/m. In einer weiteren Ausführung hat die Zubereitung eine Oberflächenspannung von etwa 72 mN/m. Diese Oberflächenspannungen erlauben eine effiziente Verneblung mit einem hohen Anteil an lungengängigen Tröpfchen mit einem Durchmesser von höchstens 5 µm mit Hilfe gängiger Vernebler. Sie sind auch ohne Zusatz von Tensiden zu erreichen.

25 Soll die Zubereitung allerdings für den Einsatz in bestimmten Verneblertypen angepasst werden, kann die Oberflächenspannung auf Werte unterhalb von etwa 70 mN/m, ggf. sogar auf Werte unterhalb von etwa 55 mN/m bei Raumtemperatur herabgesetzt werden. Dagegen sollte eine Oberflächenspannung von ca. 30-35 mN/m auch bei Tensidzusatz nicht unterschritten werden. Die durch Tenside herabgesetzte Oberflächenspannung kann dazu beitragen, die 30 Spreitung des Aerosols in der Lunge zu verbessern, was wiederum einen positiven Einfluss auf die Wirksamkeit der Anwendung haben kann.

Der Zusatz von oberflächenaktiven Substanzen kann einen weiteren günstigen Effekt bewirken, wie von den Erfindern überraschend festgestellt wurde: So kann die sensorische Qualität, d. h.

insbesondere der Geschmack der Zubereitung bei der Inhalation, durch geeignete Tenside verbessert werden. Als Tenside kommen allerdings nur solche in Frage, die pharmazeutisch einsetzbar und für die pulmonale Applikation geeignet sind. Beispiele für solche Tenside sind Tweens® (insbesondere Tween® 80), Tyloxapol, Vitamin E TPGS und Phospholipide wie z. B. 5 hydrierte Lecithine.

Die Einsatzmengen richten sich nach dem beabsichtigten Effekt: Wenn vor allem eine verbesserte Spreitung in der Lunge beabsichtigt ist, kommen vor allem Tween® 80 und Phospholipide in relativ geringen Konzentrationen von etwa 0,01 bis 0,1 % (G/V) in Frage. Soll darüber hinaus 10 der Geschmack des Wirkstoffs maskiert werden, ist die Verwendung von etwas höheren Konzentrationen, z. B. von etwa 0,2 bis 2 % (G/V) zu bevorzugen. Besonders bevorzugt ist eine Kombination von Tyloxapol und einem Phospholipid wie Dimyristoylphosphatidylcholin (DMPC), wobei die Konzentration von Tyloxapol bei etwa 0,5 bis 1,5 % (G/V), am besten bei etwa 1,0 % 15 (G/V), und die von DMPC oder einem vergleichbaren Phospholipid bei etwa 0,2 bis 1,0 % (G/V), besonders bevorzugt bei etwa 0,5 % (G/V) liegen sollte. Überraschenderweise führt eine solche Kombination von Tensiden keineswegs zu einer erhöhten, sondern eher noch zu einer herabgesetzten Auslösung von lokalen Irritationen im Respirationstrakt bzw. von Bronchokonstriktionen. 15

Die Kombination von Tyloxapol und einem Phospholipid, insbesondere mit DMPC, ist im Zusammenhang mit dem Wirkstoff Tobramycin auch unter galenischen Gesichtspunkten besonders zu bevorzugen. So ist Tyloxapol allein mit dem Wirkstoff nur begrenzt kompatibel, d. h. es 20 kommt auch innerhalb der wünschenswerten Konzentrationbereiche von Tyloxapol und Tobramycin zu Ausfällungen. Die Inkompatibilitäten können dagegen durch die Kombination mit DMPC verringert bzw. gänzlich vermieden werden.

Auch die Dichte der Zubereitung kann – je nach Art und Konfiguration des Verneblers – einen 25 Einfluss auf die Effizienz der Verneblung haben. Sie sollte zwischen etwa 1,0 und 1,2 g/ml liegen, vorzugsweise zwischen etwa 1,05 und 1,1 g/ml, z. B. bei 1,07 g/ml.

Die Herstellung einer erfindungsgemäßen Zubereitung kann z. B. dadurch geschehen, dass unter aseptischen Bedingungen in einer vorgelegten, abgemessenen Menge von Wasser zu 30 Injektionszwecken nacheinander der saure Hilfsstoff, der Wirkstoff und das Isotonisierungsmittel gelöst werden. Je nach dem, ob und welche Tenside verwendet werden sollen, muss nach deren Zugabe ggf. ein Homogenisierungsschritt erfolgen. In einer der bevorzugten Ausführungen umfasst das Herstellverfahren die Kühlung der Lösung während der bzw. zeitnah zur Auflösung des Wirkstoffs in der wässrigen Phase. Durch diese Maßnahme kann der Wirkstoff zusätzlich

stabilisiert und vor Abbau geschützt werden. Aus Stabilitätsgründen kann sich auch ein Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre empfehlen.

Die Abfüllung erfolgt vorzugsweise aseptisch in Einzel- oder Mehrdosenbehältnisse. Geeignete Primärverpackungen sind z. B. Polypropylen- oder Polyethylen-Vials (PP-/PE-Vials) und Cycloolefin-Copolymer-Blister (COC-Blister). Versiegelte Kunststoffbehältnisse wie PP- oder PE-Vials lassen sich beispielsweise vorteilhaft mit dem Blow-Fill-Seal-Verfahren in einem integrierten Prozess formen, befüllen und versiegeln. Die so hergestellten Behältnisse sind insbesondere für flüssige Füllgüter mit einem Volumen ab etwa 0,2 ml geeignet. Besonders patientenfreundlich können sie mit einem Verschluss geformt werden, der durch Drehen oder Abknicken entfernt ist. Die dabei entstehende Öffnung, durch die der flüssige Inhalt entnehmbar ist, kann so ausgestaltet sein, dass sie auf einen Luer-Anschluss oder Luer-Lock-Anschluss passt. So kann die Öffnung rund gestaltet sein und einen Durchmesser besitzen, der weitgehend dem Außendurchmesser eines männlichen Luer-Anschlusses entspricht. Auf diese Weise könnte eine gewöhnliche Spritze mit Luer-Anschluss mit dem Behältnis schlüssig verbunden werden, beispielsweise um den Inhalt des Behältnisses aufzunehmen und in einen Vernebler zu transfrieren, oder um den Inhalt des Behältnisses mit dem Inhalt der Spritze zu mischen und anschließend in einen Vernebler zu geben. Als weitere Alternative kann vorgesehen sein, dass das Kunststoffbehältnis so beschaffen ist, dass es nach Entfernung des Verschlusselements mit einem für die Zufuhr von Flüssigkeit vorgesehenen Anschlussstück eines entsprechend adaptierten Verneblers weitgehend schlüssig verbindbar ist, wodurch eine direkte Einfüllung der Zubereitung in das Reservoir des Inhalators ermöglicht ist.

Kunststoffbehältnisse dieser Art sind weiterhin deshalb vorteilhaft, weil sie leicht mit Prägungen versehen werden können. Hierdurch kann einerseits auf Papieretiketten verzichtet werden, was wünschenswert ist, um die Migration von Bestandteilen des Klebers, des Papiers oder der Druckfarbe durch die Behältniswand in die Zubereitung zu vermeiden. Andererseits können wichtige Information durch eine solche Prägung auch sehbehinderten Patienten zugänglich gemacht werden. Die Prägung kann verschiedene Informationen enthalten, z. B. eine Chargenbezeichnung, ein Haltbarkeitsdatum, eine Produktbezeichnung, Hinweise für die Anwendung, oder auch eine oder mehrere Volumen- oder Dosismarken. Insbesondere für pädiatrische Patienten, bei denen oftmals eine flexible Dosierung nach Alter oder Körpergröße wünschenswert ist, kann eine Mehrzahl von Volumenmarken zur erleichterten Entnahme der gewünschten Dosis ohne weitere Hilfsmittel dienen, wodurch das Risiko von Dosierungsfehlern herabgesetzt werden kann.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung werden pharmazeutische Kits bereitgestellt, die jeweils zwei flüssige Komponenten bzw. alternativ eine feste und eine flüssige Komponente in separaten Primärverpackungen innerhalb der gemeinsamen Sekundärverpackung enthalten, wobei die Komponenten so aufeinander abgestimmt sind, dass durch das Kombinieren und

- 5 Mischen derselben eine gebrauchsfertige erfindungsgemäße Tobramycin-Zubereitung wie voransteht beschrieben hergestellt werden kann. Dabei enthält die flüssige Komponente bzw. eine der flüssigen Komponenten Lösemittel und ggf. weitere darin enthaltene Hilfsstoffe, während die feste Komponente (bzw. die andere flüssige Komponente) den Wirkstoff (Tobramycin) in konzentrierter und stabilisierter Form enthält. Solche Kits können den Vorteil einer besonders  
10 großen pharmazeutischen Stabilität und Lagerfähigkeit besitzen und dennoch im Sinne einer hohen Patientenfreundlichkeit sehr einfach in der Handhabung sein. Alternativ können die Kits so konzipiert sein, dass sie von geschultem medizinischem oder pharmazeutischem Personal (z. B. in der Krankenhausapotheke) in die gebrauchsfertigen Zubereitungen zu überführen sind.

In einer weiteren Variante der Erfindung sind Mehrdosenbehältnisse vorgesehen, die eine Zubereitung wie oben beschrieben enthalten und die des Weiteren so gestaltet sind, dass sie die aseptische Entnahme einer Einzeldosis gestatten. Das Mehrdosenbehältnis kann also wie ein Vial oder eine Infusionsflasche ein Glas- bzw. Kunststoffbehältnis mit einem mit einer Kanüle durchstechbaren Verschluss aus einem Elastomer sein, oder es kann sich um ein komplex aufgebautes Gefäß mit Dosier- und Entnahmeverrichtung handeln.

- 20 Einer der besonderen Vorteile von Mehrdosenbehältnissen im Zusammenhang mit Tobramycinzubereitungen für die Inhalation ist die Flexibilität, die problemlos eine individuelle Dosisanpassung gestattet, ohne dass dadurch wesentliche Mengen an Zubereitung verworfen werden müssen, so wie dies bei Einzeldosisbehältnissen nach deren Öffnen der Fall ist. In Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen können auf diese Weise Patienten durch individuelle Dosisanpassung gleichzeitig besonders effizient und potentiell kostengünstig versorgt werden. Ebenso lassen sich spezielle Anforderungen an die Therapie einzelner Patienten besonders leicht berücksichtigen.

25 Für die Aerosolisierung der Zubereitung kann grundsätzlich jeder in der Therapie einsetzbare Vernebler verwendet werden. Die altbewährten Düsenvernebler sind prinzipiell ebenso geeignet wie neuere Ultraschall- oder piezoelektrische Vernebler, allerdings nachteiliger hinsichtlich der Inhalationszeit. Der Vorteil der Düsenvernebler ist, dass sie bereits einen sehr großen Verbreitungsgrad besitzen und relativ kostengünstig zu beschaffen sind. Viele Patienten sind bereits im Umgang mit gängigen Düsenvernebler versiert. Einige Düsenvernebler der jüngeren Generation (z. B. PARI LC PLUS® und PARI LC STAR®) verwenden Mechanismen, mit denen die Verneb-

lung an den Atmungsrhythmus des Patienten angepasst wird, so dass ein möglichst großer Anteil des erzeugten Aerosols auch für die Inhalation verfügbar ist.

Besonders bevorzugt jedoch ist die Aerosolisierung der Zubereitung mit Hilfe eines modernen piezoelektrischen Verneblers, insbesondere mit dem Vernebler vom Typ eFlow™ der Firma

5 PARI. Der besondere Vorteil für den Patienten bei der Verwendung dieses Geräts (oder eines ähnlichen Geräts) ist die gegenüber alternativen Methoden erheblich verkürzte Inhalationszeit. Das Gerät aerosolisiert nicht nur eine größere Menge an Flüssigkeit pro Zeiteinheit, es erzeugt auch ein qualitativ besonders hochwertiges Aerosol mit hohem Anteil an kleinen, lungengängigen Aerosoltröpfchen.

10 Entscheidend für den therapeutischen Erfolg ist die zuverlässige und adäquate Verfügbarkeit des Wirkstoffs in der Lunge. Patientengerecht ist es, dies innerhalb eines akzeptablen Zeitraums zu bewirken. Von Patienten werden möglichst kurze Inhalationszeiten bevorzugt, und Inhalationszeiten von mehr als etwa 6-8 Minuten könnten die Compliance bereits negativ beeinflussen. Besonders wenig wünschenswert sind Inhalationszeiten von mehr als etwa 10 Minuten.

15 Dagegen sind Inhalationszeiten von weniger als etwa 5-6 Minuten aus der Sicht der Patienten ausgesprochen wünschenswert.

In der herkömmlichen Therapie mit Tobramycin wird das Präparat TOBI, das 300 mg Tobramycin in 5 ml wässriger Lösung enthält, mit einem in der Gebrauchsinformation empfohlenen Düsenvernebler, dem PARI LC PLUS® vernebelt, wofür in der Praxis ein recht langer Zeitbedarf 20 von etwa 15-20 Minuten notwendig ist. Dabei beträgt die lungengängige Fraktion von Aerosoltröpfchen mit weniger als 5 µm Durchmesser etwa 60 % des erzeugten Aerosols (gemessen durch Laser Diffraction mit einem MasterSizer X, Fa. Malvern). Unter Abzug aller Wirkstoffverluste, die im Vernebler, durch die Ausatmung des Patienten und durch die Deposition des Aerosols im oberen Bereich des Respirationstraktes geschehen, kann man davon ausgehen, dass 25 nur etwa 60-80 mg Tobramycin die Lunge des Patienten erreichen (Respirable Dose, RD).

Dagegen werden bei einer erfindungsgemäßen Zubereitung in Kombination mit einem piezoelektrischen Vernebler deutlich höhere Ausstoßraten erzeugt. Dies trifft insbesondere auf die Verneblung mit dem Schwingmembranvernebler vom Typ eFlow™ zu, der gleichzeitig auch höhere Anteile an lungengängigen Aerosoltröpfchen erzeugt, nämlich etwa 75 %. Außerdem 30 sind die konstruktionsbedingten Verluste innerhalb des Gerätes geringer als beim Düsenvernebler. Infolge dessen reicht die Verneblung einer geringeren Wirkstoffmenge aus, um die gleiche Wirkstoffdosis in der Lunge verfügbar zu machen. So kann z. B. aufgrund von In-vitro-Daten davon ausgegangen werden, dass eine erfindungsgemäße Zubereitung mit nur 200 mg

Tobramycin in 2 ml Inhalationslösung nach Verneblung mit dem eFlow™-Gerät zu einer Verfügbarkeit von etwa 70-80 mg Wirkstoff in der Lunge (Respirable Dose, RD) führt, also bioäquivalent zur herkömmlichen Therapie mit 5 ml TOBI 300 mg sein dürfte. Der besondere Patientenvorteil liegt nun vor allem in der kurzen Zeit, die für die Aerosolisierung und Inhalation der 2 ml 5 der erfindungsgemäßen Zubereitung mit dem eFlow™-Gerät notwendig ist: In einer In-vitro-Versuchsanordnung geschieht dies innerhalb von etwa 3-4 Minuten, in der Praxis werden hierfür etwa 4-5 Minuten benötigt, in jedem Fall aber weniger als 6 Minuten, was einen erheblichen Unterschied zur herkömmlichen Therapie darstellt.

Es ist deshalb erfindungsgemäß bevorzugt, die Zubereitung hinsichtlich ihrer pharmazeutischen 10 und insbesondere physikochemischen Parameter möglichst optimal auf die Verneblung mit einem piezoelektrischen Vernebler bzw. Schwingmembranvernebler wie dem eFlow™ zu formulieren, so dass die Patienten einen besonders hohen Nutzen durch eine möglichst stark verkürzte Inhalationszeit erfahren.

In einer weiteren Ausführung wird die Zubereitung auf die Applikation als Aerosol zur Behandlung der oberen Atemwege abgestimmt. Auch hier besteht die Möglichkeit, Infektionen mit 15 Tobramycin-empfindlichen Erregern lokal zu therapieren. Insbesondere die Schleimhaut der Nasenhöhlen, der Mundhöhle, aber auch der Neben-, Kiefer- und Stirnhöhlen sind grundsätzlich der Aerosoltherapie zugänglich. Die Mund- und Nasenschleimhaut kann dabei am leichtesten vom Aerosol erreicht werden. Bereits mechanische Zerstäuber, wie sie häufig für Nasen- oder 20 Mundsprays eingesetzt werden, können in diesem Fall eingesetzt werden. Speziell adaptierte Düsen-, Ultraschall- oder piezoelektrische Vernebler können dagegen für eine wesentlich bessere Benetzung der Mund- oder Nasenschleimhaut mit der aerosolisierten Zubereitung sorgen.

Schwieriger ist die effiziente Applikation eines Aerosols in die weniger ventilirten Hohlräume des oberen Respirationstraktes. Andererseits sind gerade die Stirn- und Nasennebenhöhlen 25 sehr häufig Ort einer Infektion. Gewöhnlich wird versucht, solche Infektionen mit Expektorantien und schleimhautabschwellenden Mitteln zu behandeln, was nicht immer erfolgreich ist. Die schwereren Fälle werden zusätzlich durch eine systemische Antibiotikatherapie behandelt, die jedoch nicht von allen Patienten gut vertragen wird.

Die einfache nasale Inhalation einer aerosolisierten Wirkstoffzubereitung führt diese zwar in die 30 Nähe der Nebenhöhlen, jedoch passiert der Aerosolstrom ganz überwiegend die Öffnungen (Ostien) zu den Nebenhöhlen, ohne dass ein wesentlicher Anteil des Aerosols in die Nebenhöhlen eintritt.

Seit kurzem stehen jedoch speziell adaptierte Düsenvernebler zur Verfügung, mit denen die Nebenhöhlen wesentlich besser als bisher erreicht werden können. Diese Vernebler besitzen einerseits ein Nasenstück zur Lenkung des Aerosolstroms in die Nase. Falls nur ein Nasenloch zur Inhalation des Aerosols verwendet wird, muss das andere durch eine geeignete Vorrichtung 5 verschlossen werden. Ferner sind diese Vernebler dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Aerosol mit pulsierendem Druck ausstömen lassen. Die pulsierenden Druckwellen sorgen für eine intensivierte Ventilation der Nebenhöhlen, so dass ein gleichzeitig inhaliertes Aerosol sich besser in diese Hohlräume verteilen kann. Beispiele für entsprechende Verneblervorrichtungen werden in DE 102 39 321 B3 offenbart. In einer der bevorzugten Ausführungen wird die Zubereitung der Erfindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Applikation mit Hilfe einer der dort 10 beschriebenen Vorrichtungen zur Behandlung von Infektionen des oberen Respirationstrakts verwendet, insbesondere mit einem Gerät vom Typ PARI Sinus.

### **Beispiele**

15 Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen der Veranschaulichung der Erfindung in einigen ausgewählten Ausgestaltungsmöglichkeiten.

#### **Beispiel 1: Herstellung einer Tobramycin-Inhalationslösung mit einem Gehalt von 100 mg/ml**

Als Ausgangsstoffe werden 11,08 g Tobramycin, 5,41 g Schwefelsäure (96 %), 0,2 g Natriumchlorid und 90,95 g Wasser für Injektionszwecke eingesetzt. Alle Schritte finden unter aseptischen Bedingungen und unter Stickstoffbegasung statt. Das Wasser wird vorgelegt, in das zunächst die Schwefelsäure gegeben wird. Anschließend werden nacheinander das Natriumchlorid und der Wirkstoff zugegeben. Der Ansatz wird bis zur visuell kontrollierten, vollständigen Auflösung aller festen Komponenten gerührt. Dabei werden ca. 100 ml einer Lösung erhalten, die einen pH-Wert von etwa 6,0, eine Osmolalität von etwa 0,22 Osmol/l, eine dynamische Viskosität von etwa 1,9 mPa·s und eine Oberflächenspannung von etwa 71 mN/m aufweist. Die Lösung wird sterilfiltriert und in eine Infusionsflasche mit einem Füllvolumen von 100 ml abgefüllt. Die Flasche wird mit einem durchstechbaren Elastomerstopfen dicht verschlossen und mit einer Alukappe gesichert.

Beispiel 2: Verneblung einer Tobramycin-Inhalationslösung mit einem Gehalt von 100 mg/ml mit einem piezoelektrischen Vernebler

Von der nach Beispiel 1 hergestellte Lösung werden mit einer sterilen Kanüle und Einmalspritze 2 ml aseptisch entnommen und in das Vorratsgefäß eines piezoelektrischen Verneblers vom Typ eFlow™ (Fa. PARI) gegeben. Zur Erzeugung des Aerosols wurde das Gerät nach Bedienungsanleitung betrieben. Das Aerosol wurde mit Laser Diffraction (Malvern MasterSizer X) und in einem Andersen Kaskadenimpaktor auf Lungengängigkeit geprüft. Zur Verneblung wurden 3,2 Minuten benötigt. Die per Laser Diffraction gemessene Fraktion der Partikel bis 5 µm betrug 75 %, die mit dem Kaskadenimpaktor bestimmte Fraktion bis 5 µm betrug 77 %.

10 Beispiel 3: Herstellung einer tensidhaltigen Tobramycin-Inhalationslösung

Als Ausgangsstoffe werden 10,88 g Tobramycin, 5,41 g Schwefelsäure (96 %), 0,2 g Natriumchlorid, 0,1 g Tween® 80 und 90,95 g Wasser für Injektionszwecke eingesetzt. Alle Schritte finden unter aseptischen Bedingungen und unter Stickstoffbegasung statt. Das Wasser wird vorgelegt, in das zunächst die Schwefelsäure gegeben wird. Anschließend wird bei Raumtemperatur Tobramycin zugegeben und gelöst. In diese Lösung werden Natriumchlorid und Tween® gegeben. Der Ansatz wird gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Es werden ca. 100 ml einer Lösung erhalten, die einen pH-Wert von etwa 6,2, eine Osmolalität von etwa 0,22 Osmol/l, eine dynamische Viskosität von etwa 1,9 mPa·s und eine Oberflächenspannung von etwa 43 mN/m aufweist. Die Lösung wird sterilfiltriert und aseptisch zu je 2 ml in Einzeldosisbehältnisse aus Polypropylen gefüllt.

Beispiel 4: Herstellung einer Tobramycin-Inhalationslösung mit 2 Tensiden

Als Ausgangsstoffe werden 10,88 g Tobramycin, 5,41 g Schwefelsäure (96 %), 0,2 g Natriumchlorid, 0,45 g DMPC, 0,91 g Tyloxapol und 89,59 g Wasser für Injektionszwecke eingesetzt. Zunächst werden DMPC und Tyloxapol in dem Wasser dispergiert. Dieser Ansatz wird danach bei 1500 bar hochdruckhomogenisiert, bis eine opaleszente Lösung entsteht. Anschließend werden die Schwefelsäure und der Wirkstoff zugegeben, wodurch es zunächst zur Ausfällung kommt, die aber nach 24 h Röhren bei Raumtemperatur nicht mehr zu beobachten ist, sondern allenfalls ein Opaleszenz. Schließlich wird Natriumchlorid zugegeben, die Lösung sterilfiltriert und in Einzeldosisbehältnisse abgefüllt. Die Lösung hat einen pH von etwa 6,2, eine Oberflächenspannung von etwa 36,5 mN/m, eine dynamische Viskosität von etwa 2,07 mPa·s und eine Osmolalität von etwa 0,23 Osmol/l.

Beispiel 5: Herstellung einer Tobramycin-Inhalationslösung mit CaCl<sub>2</sub>-Zusatz

Als Ausgangsstoffe werden 10,88 g Tobramycin, 5,41 g Schwefelsäure (96 %), 0,2 g Natriumchlorid, 0,07 g Calciumchlorid und 90,95 g Wasser für Injektionszwecke eingesetzt. Das Wasser wird vorgelegt, in das zunächst die Schwefelsäure gegeben wird. Anschließend werden nach-5 einander der Wirkstoff und dann das Natriumchlorid gemeinsam mit dem Calciumchlorid zuge-geben. Der Ansatz wird bis zur visuell kontrollierten, vollständigen Auflösung aller festen Kom-ponenten gerührt. Dabei kann es nach der Zugabe der Salze zu einer vorübergehenden Ausfäl-lung kommen, die allerdings nach 12ständigem Rühren nicht mehr zu beobachten ist. Die Lö-sung wird sterilfiltriert und in Einzeldosisbehältnisse abgefüllt. Die Zubereitung besitzt einen pH 10 von etwa 6,0, eine Oberflächenspannung von etwa 70,2 mN/m, eine Viskosität von etwa 1,87 mPa·s und eine Osmolalität von etwa 0,24 Osmol/kg.

Beispiel 6: Herstellung einer Tobramycin-Inhalationslösung mit MgSO<sub>4</sub>-Zusatz

Als Ausgangsstoffe werden 10,88 g Tobramycin, 5,41 g Schwefelsäure (96 %), 0,2 g Natriumchlorid, 0,12 g Magnesiumsulfatheptahydrat und 90,95 g Wasser für Injektionszwecke einge-setzt. Die Herstellung der Lösung geschieht analog Beispiel 5. Die Lösung wird sterilfiltriert und 15 in Einzeldosisbehältnisse abgefüllt. Die Zubereitung besitzt einen pH von etwa 6,1, eine Ober-flächenspannung von etwa 69,8 mN/m, eine Viskosität von etwa 1,86 mPa·s und eine Osmolali-tät von etwa 0,24 Osmol/kg.

Beispiel 7: Verneblung einer Tobramycin-Inhalationslösung mit einem Schwingmembranver-nebler und Charakterisierung des Aerosols im Kaskadenimpaktor und Atemzusimulator.

Von einer analog Beispiel 1 hergestellten erfindungsgemäßen Tobramycinlösung wurden 1,4 ml entnommen und mit einem piezoelektrischen Vernebler (Schwingmembranvernebler) vom Typ 20 eFlow™ (Fa. PARI GmbH) vernebelt und das Aerosol in einem Anderson Kaskadenimpaktor (ACI) und einem Atemzugsimulator vom Typ PARI COMPAS™ (15 Atemzüge/min, 500 ml A-temvolumen, Verhältnis Einatmung : Ausatmung 1 : 1) charakterisiert und mit der Verneblung einer handelsüblichen Tobramycinlösung (TOBI™ 300, 5 ml) in einem Düsenvernebler vom Typ PARI LC PLUS® verglichen. Darüber hinaus wurde die geometrische Tröpfchengrößevertei-lung der Aerosole durch Photonenzorrelationsspektroskopie (PCS) mit einem Malvern Master-SizerX bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1

Inhalationslösung Vernebler	Nach Beispiel 6 (1,4 ml)		TOBI 300 mg (5,0 ml)	
	PARI eFlow™		PARI LC PLUS®	
	Mittelwert	SD (n=3)	Mittelwert	SD (n=3)
MMD (PCS) [ $\mu\text{m}$ ] bei 20 l/min	3,89	0,10	3,90	0,05
GSD [ $\mu\text{m}$ ]	1,50	0,01	2,02	0,02
FPF [%<5 $\mu\text{m}$ ]	73,8	2,1	64,4	0,6
TOR [mg/min]	521,2	45,7	465,3	13,3
MMAD (ACI) [ $\mu\text{m}$ ] bei 28,3 l/min	3,89	0,14	3,39	0,12
GSD [ $\mu\text{m}$ ]	1,48	0,04	2,15	0,01
FPF [%<5 $\mu\text{m}$ ]	71,5	0,5	71,1	0,1
DD [mg]	95,3	1,78	112,9	4,10
Wirkstoffverlust im Vernebler [mg]	12,0	0,90	133,2	7,87
Wirkstoffverlust bei Verneblung [mg]	26,4	2,91	52,3	4,52
Verneblungsdauer [min]	3,0	0,22	15,3	1,50
DD [% der Dosis]	68,9	1,26	37,2	1,36
Wirkstoffverlust im Vernebler [% der Dosis]	8,7	0,65	43,9	2,59
Wirkstoffverlust bei Verneblung [% der Dosis]	19,0	2,10	17,3	1,49
Bilanz [% der Dosis]	96,6	0,68	98,4	0,67
RD [% der DD<5 $\mu\text{m}$ ]	70,3	2,52	72,7	3,10
RD [% der Dosis<5 $\mu\text{m}$ ]	50,8	1,82	24,0	1,03
DDR [mg/min]	31,4	2,27	7,4	0,78
DDR [% der Dosis/min]	22,7	1,65	2,5	0,26
RDDR [mg<5 $\mu\text{m}$ /min]	23,1	1,13	4,8	0,50

Erläuterungen:

- MMD: Gewichtsmittlerer Durchmesser (mass median diameter)  
 GSD: Geometrische Standardabweichung (geometric standard deviation)  
 5 FPF: Teilchenfraktion < 5  $\mu\text{m}$  (fine particle fraction)  
 TOR: Aerosolausbringungsrate (total output rate)  
 MMAD: Gewichtsmittlerer aerodynamischer Durchmesser (mass median aerodynamic diameter)  
 DD: Ausgebrachte Dosis (delivered dose)  
 RD: Inhalierbare Dosis (respirable dose)  
 10 DDR: Ausbringungsrate des Wirkstoffs (drug delivery rate)  
 RDDR: Ausbringungsrate der inhalierbaren Wirkstoffs (respirable drug delivery rate)

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Sterile, flüssige Zubereitung in Form einer wässrigen Lösung für die Applikation als Injektionslösung oder Aerosol enthaltend etwa 80 mg/ml bis 120 mg/ml Tobramycin und einen sauren Hilfsstoff, dadurch gekennzeichnet, dass sie maximal etwa 2 mg/ml Natriumchlorid enthält.  
5
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie weitgehend frei von Natriumchlorid ist.
3. Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens ein weitgehend neutrales Isotonisierungsmittel enthält.  
10
4. Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Isotonisierungsmittel ein Magnesiumsalz, ein Calciumsalz, ein Zucker oder ein Zuckeralkohol ist.
5. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen pH-Wert von etwa 5,5 bis etwa 6,5.
- 15 6. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der saure Hilfsstoff Schwefelsäure oder Salzsäure ist.
7. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens einen oberflächenaktiven Hilfsstoff enthält.
8. Zubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der oberflächenaktive Hilfsstoff ein Phospholipid ist.  
20
9. Zubereitung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie als weiteren oberflächenaktiven Hilfsstoff Tyloxapol enthält.
10. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie bei Raumtemperatur eine dynamische Viskosität von etwa 1,6 bis 2,0 mPa·s und eine Osmolalität von etwa 200 bis 300 mOsmol/l besitzt.  
25
11. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ihre Osmolalität etwa 230 bis 280 mOsmol/l beträgt.

12. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer bemessenen Einzeldosis innerhalb einer Primärverpackung vorliegt.
13. Zubereitung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Primärverpackung durch ein Kunststoffbehältnis gebildet wird, welches ein entfernbares Verschlusselement umfasst.
14. Zubereitung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass im Kunststoffbehältnis durch die Entfernung des Verschlusselements eine runde Öffnung entsteht, deren Durchmesser etwa dem Innendurchmesser eines weiblichen Luer-Anschlusses entspricht.
15. Zubereitung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Kunststoffbehältnis nach Entfernung des Verschlusselements mit einem für die Zufuhr von Flüssigkeit vorgesehenen Anschlussstück eines Verneblers weitgehend schlüssig verbindbar ist.
16. Zubereitung nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Kunststoffbehältnis mit mindestens einer Prägung versehen ist, welche eine Produktbezeichnung, einen Chargencode, ein Haltbarkeitsdatum und/oder eine Volumen- oder Dosismarke darstellt.
17. Kit zur Herstellung einer Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, enthaltend (a) eine flüssige oder feste wirkstoffhaltige und (b) eine flüssige, wirkstofffreie Komponente.
18. Verwendung einer Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 oder eines Kits nach Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur intravenösen, intraarteriellen, subkutanen oder intramuskulären Injektion.
19. Verwendung einer Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 oder eines Kits nach Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Applikation in Form eines Aerosols.
20. Verwendung nach Anspruch 19 zur pulmonalen Applikation mit Hilfe eines Düsen-, Ultraschall- oder piezoelektrischen Verneblers.
21. Verwendung nach Anspruch 20, wobei der piezoelektrische Vernebler ein Gerät vom Typ eFlow<sup>TM</sup> der Firma PARI ist.
22. Verwendung nach Anspruch 21 zur nasalen Applikation mit Hilfe eines mechanischen Zerstäubers oder eines Düsen-, Ultraschall- oder piezoelektrischen Verneblers.

23. Verwendung nach Anspruch 22 zur Applikation an die Schleimhäute der Nasenneben- und/oder Stirnhöhlen.
24. Verwendung nach Anspruch 22 zur Applikation mit Hilfe eines Düsenverneblers, der ein Nasenstück für die Zuführung von Aerosol in einen oder beide Nasenflügel eines Patienten enthält und dessen Aerosolausströmung pulsierende Druckschwankungen aufweist.  
5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/011572A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K9/72 A61K31/7032

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/094217 A (CHIRON CORPORATION; SPEIRS, ROBERT, J; SCHAEFFLER, BARBARA, A; CHALLON) 28 November 2002 (2002-11-28) cited in the application page 5, line 27 – page 6, line 7 page 11, line 24 – page 12, line 11 example 3 claims	1-3, 5, 10-24
X	US 6 083 922 A (MONTGOMERY ET AL) 4 July 2000 (2000-07-04) column 2, line 36 – line 67 column 9, line 61 – column 11, line 4 claims	1, 17, 18

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

4 August 2005

19/08/2005

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL – 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/011572

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 387 886 B1 (MONTGOMERY ALAN B ET AL) 14 May 2002 (2002-05-14) cited in the application column 4, line 7 – line 56 column 6, line 44 – line 54 claim 22	1,17,18

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No

PCT/EP2004/011572

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 02094217	A 28-11-2002	CA 2447600	A1 28-11-2002	
		EP 1320355	A1 25-06-2003	
		JP 2004534763	T 18-11-2004	
		WO 02094217	A1 28-11-2002	
		US 2003143162	A1 31-07-2003	
		US 2004131555	A1 08-07-2004	
		US 2004265241	A1 30-12-2004	
US 6083922	A 04-07-2000	AU 6469198	A 22-10-1998	
		BR 9801008	A 20-03-2001	
		IL 123848	A 01-12-2002	
		WO 9843650	A1 08-10-1998	
		ZA 9802447	A 26-01-1999	
US 6387886	B1 14-05-2002	AU 778797	B2 23-12-2004	
		BR 9916296	A 29-06-2004	
		CA 2355775	A1 22-06-2000	
		CH 693763	A5 30-01-2004	
		CN 1348377	A 08-05-2002	
		CZ 20012147	A3 15-01-2003	
		EP 1161247	A1 12-12-2001	
		HU 0105226	A2 29-04-2002	
		JP 2002532430	T 02-10-2002	
		NO 20012978	A 15-08-2001	
		PL 348812	A1 17-06-2002	
		SI 20959	A 28-02-2003	
		WO 0035461	A1 22-06-2000	
		AU 2370100	A 03-07-2000	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/011572

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K9/72 A61K31/7032

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/094217 A (CHIRON CORPORATION; SPEIRS, ROBERT, J; SCHAEFFLER, BARBARA, A; CHALLON) 28. November 2002 (2002-11-28) in der Anmeldung erwähnt Seite 5, Zeile 27 – Seite 6, Zeile 7 Seite 11, Zeile 24 – Seite 12, Zeile 11 Beispiel 3 Ansprüche -----	1-3, 5, 10-24
X	US 6 083 922 A (MONTGOMERY ET AL) 4. Juli 2000 (2000-07-04) Spalte 2, Zeile 36 – Zeile 67 Spalte 9, Zeile 61 – Spalte 11, Zeile 4 Ansprüche -----	1, 17, 18
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Rechercheberichts

4. August 2005

19/08/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Epskamp, S

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/011572

**C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 387 886 B1 (MONTGOMERY ALAN B ET AL) 14. Mai 2002 (2002-05-14) in der Anmeldung erwähnt Spalte 4, Zeile 7 – Zeile 56 Spalte 6, Zeile 44 – Zeile 54 Anspruch 22 -----	1,17,18

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/011572

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 02094217	A	28-11-2002	CA	2447600 A1	28-11-2002
			EP	1320355 A1	25-06-2003
			JP	2004534763 T	18-11-2004
			WO	02094217 A1	28-11-2002
			US	2003143162 A1	31-07-2003
			US	2004131555 A1	08-07-2004
			US	2004265241 A1	30-12-2004
US 6083922	A	04-07-2000	AU	6469198 A	22-10-1998
			BR	9801008 A	20-03-2001
			IL	123848 A	01-12-2002
			WO	9843650 A1	08-10-1998
			ZA	9802447 A	26-01-1999
US 6387886	B1	14-05-2002	AU	778797 B2	23-12-2004
			BR	9916296 A	29-06-2004
			CA	2355775 A1	22-06-2000
			CH	693763 A5	30-01-2004
			CN	1348377 A	08-05-2002
			CZ	20012147 A3	15-01-2003
			EP	1161247 A1	12-12-2001
			HU	0105226 A2	29-04-2002
			JP	2002532430 T	02-10-2002
			NO	20012978 A	15-08-2001
			PL	348812 A1	17-06-2002
			SI	20959 A	28-02-2003
			WO	0035461 A1	22-06-2000
			AU	2370100 A	03-07-2000

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**